

六味能消胶囊联合粪菌移植对脾气虚弱型慢性功能性便秘患者的临床观察

赵玉洁, 王永森*

(山东中医药大学附属医院, 济南 250000)

[摘要] 目的:探讨六味能消胶囊联合粪菌移植对脾气虚弱型慢性功能性便秘的治疗效果。方法:以山东中医药大学附属医院收治的129例脾气虚弱型慢性功能性便秘患者为对象,按随机数字表法随机分为粪菌移植组、六味能消胶囊组、六味能消胶囊联合粪菌移植组,每组各43例,粪菌移植组予以粪菌移植治疗,六味能消胶囊组予以六味能消胶囊治疗,六味能消胶囊联合粪菌移植组予以六味能消胶囊联合粪菌移植治疗,对比3组疗效。结果:与本组治疗前比较,治疗后3组横结肠、乙状结肠以及降结肠中胃肠电频率、波幅明显上升($P<0.05$)。治疗后,六味能消胶囊联合粪菌移植组横结肠、乙状结肠以及降结肠频率、波幅高于粪菌移植组、六味能消胶囊组($P<0.05$)。治疗后,六味能消胶囊联合粪菌移植组患者P物质(substance P, SP),胃动素(motilin, MTL)高于粪菌移植组、六味能消胶囊组,一氧化氮(nitric oxide, NO)及血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)低于粪菌移植组、六味能消胶囊组($P<0.05$)。治疗后3组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量均高于本组治疗前,酵母菌、肠杆菌数量均低于本组治疗前($P<0.05$),治疗后,六味能消胶囊联合粪菌移植组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量均高于粪菌移植组、六味能消胶囊组,酵母菌、肠杆菌数量均低于粪菌移植组、六味能消胶囊组($P<0.05$);3组患者治疗后Bristole粪便性状评分量表(bristol stool form scale, BSFS)评分高于本组治疗前,Wexner便秘评分,便秘患者生活质量评定量表(patient assessment of constipation quality of life questionnaire, PAC-QOL)评分低于本组治疗前($P<0.05$),治疗后六味能消胶囊联合粪菌移植组患者BSFS评分高于粪菌移植组、六味能消胶囊组,Wexner便秘评分,PAC-QOL评分低于粪菌移植组、六味能消胶囊组($P<0.05$)。结论:采用粪菌移植联合六味能消胶囊治疗老年慢性功能性便秘可以有效促进患者肠电功能恢复,改善肠道菌群平衡,降低肠道氧化应激反应,促进患者症状消失,可以在临床中进一步推广应用。

[关键词] 六味能消胶囊;粪菌移植;脾气虚弱;功能性便秘;疗效

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0097-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201526

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200603.1620.001.html>

[网络出版日期] 2020-6-3 16:53

Efficacy of Liuwei Nengxiao Capsule Combined With Fecal Bacteria Transplantation on Patients with Chronic Spleen Deficiency and Chronic Functional Constipation

ZHAO Yu-Jie, WANG Yong-sen*

(Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the efficacy of Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria transplantation on chronic functional constipation with spleen Qi deficiency. **Method:** A total of 129 patients with chronic functional constipation of spleen Qi deficiency treated in Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine were randomly divided into three groups by the computer numerical table method: fecal bacteria transplantation group, Liuwei Nengxiao capsule group, and Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria transplantation group, with 43 cases in each group. Fecal bacteria transplantation

[收稿日期] 20200521(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803864)

[第一作者] 赵玉洁, 硕士, 主治医师, 从事消化系统疾病的临床与实验研究, E-mail: llihbhx@163.com

[通信作者] *王永森, 硕士, 主治医师, 从事消化系统疾病的研究, E-mail: roddice@163.com

group was treated with fecal bacteria, Liuwei Nengxiao capsule group was treated with Liuwei Nengxiao capsule, and Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria transplanted group was treated with Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria. The efficacy of the 3 groups was compared. **Result:** After treatment, the frequency and amplitude of intestinal electricity increased significantly in three parts, with statistically significant differences from before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the frequency and amplitude of the transverse colon, sigmoid colon, and descending colon of patients in Liuwei Nengxiao capsule combined with faecal transplantation group were higher than those in faecal transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group ($P < 0.05$). After treatment, substance P (SP) and motilin (MTL) of Liuwei Nengxiao capsule combined with faecal transplantation group were higher than those of faecal transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group, while nitric oxide (NO) and vasoactive intestinal peptide (VIP) were lower than those of faecal transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group ($P < 0.05$). The number of bifidobacteria and lactobacillus after treatment was higher in three groups than before treatment ($P < 0.05$). The numbers of yeast and enterobacteria were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the number of bifidobacteria and lactobacillus in Liuwei Nengxiao capsule combined with faecal transplantation group was higher than that in faecal transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group, whereas the numbers of yeast, and enterobacteria were all lower than those in bacterial transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group ($P < 0.05$). After treatment, the BSFS scores of three groups were higher than before the treatment, while Wexner continence grading scale (Wexner) constipation score and patient assessment of constipation quality of life questionnaire (PAC-QOL) score were lower than before treatment ($P < 0.05$). Bristol stool form scale (BSFS) score of Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria transplantation group was higher than that of fecal bacteria transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group. Wexner constipation score and PAC-QOL score were lower than those of fecal bacteria transplantation group and Liuwei Nengxiao capsule group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fecal bacteria transplantation combined with Liuwei Nengxiao capsule can effectively promote the recovery of intestinal electrical function, improve the intestinal flora balance, reduce the intestinal oxidative stress response, and promote the disappearance of patients' symptoms in the treatment of elderly chronic functional constipation, and thus is worth further promotion in clinic application.

[Key words] Liuwei Nengxiao capsule; fecal bacteria transplantation; spleen weakness; functional constipation; efficacy

慢性功能性便秘是目前临床比较常见的一种疾病类型,因老年人胃肠蠕动功能、肠道肌张力水平以及运动技能明显降低,从而导致其排便反射功能异常,降低直肠敏感性,增加慢性功能性便秘的发病概率^[1-2]。老年慢性功能性便秘的主要证型为脾气虚弱型,严重影响老年患者生活质量^[3-4]。排便次数减少以及粪便干结是脾气虚弱型慢性功能性便秘患者的主要临床表现,患者常伴有肛门坠胀感以及排便不尽感等情况。目前临床对于该类疾病主要是采用药物治疗,其中应用最多的药物之一就是包含胃肠动力药物,该药物虽然可以在一定程度上改善患者临床表现,但是随患者用药时间延长,患者可能会出现药物依赖情况的发生,在停药后患者自主排便能力受到影响^[5-6]。有研究指出,菌群组成、数量在慢性功能性便秘患者肠道内均存在异常

情况,因此,在对该类患者进行治疗时应当以肠道菌群调节作为治疗原则^[7-8]。我国古代中医学典籍《肘后备急方》中曾有相关记载,认为人类粪清可以用于治疗腹泻、发热、食物中毒以及濒临死亡者^[9]。《本草纲目》中也有关于人粪用于疾病治疗的相关方剂记载^[10]。经现代医学证明,粪菌移植法就是将粪便中菌群进行移植的方式对疾病进行治疗,从而重建肠道内菌群平衡,对于肠道内以及肠外多种疾病均可以起到治疗作用^[11]。藏族药六味能消胶囊是由大黄、诃子、干姜、藏木香、碱花、寒水石(平制)6味药材配伍而成的纯中药制剂,经六味能消丸改型而成,组方源于藏族医典籍《精选利乐精》,由名藏医次旺巴、直贡发明^[12]。该方诸药配伍,寒温并用,攻敛兼施,广泛应用于消化系统等疾病。六味能消胶囊为山东中医药大学附属医院治疗慢性功

能性便秘患者的常用药,效果反馈较好,为更好提高对慢性功能性便秘患者的疗效,本次研究以山东中医药大学附属医院收治的慢性功能性便秘患者作为研究对象,采用六味能消胶囊联合粪菌移植方法进行治疗,对照分析联治法对该病患者的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取山东中医药大学附属医院2017年3月至2019年3月收治的慢性功能性便秘患者129例,按照随机数字表法将其分为3组,其中粪菌移植组(粪菌移植组)、六味能消胶囊组(六味能消胶囊组)、六味能消胶囊联合粪菌移植组(六味能消胶囊联合粪菌移植组),每组各43例。粪菌移植组,男18例,女25例;年龄35~69岁,平均(52.45±16.13)岁;病程1.1~3.5年,平均(2.67±0.72)年。六味能消胶囊组,男19例,女24例;年龄36~68岁,平均(51.21±16.17)岁;病程0.8~3.3年,平均(2.56±0.64)年。六味能消胶囊联合粪菌移植组,男18例,女25例;年龄34~69岁,平均(53.12±16.23)岁;病程1~3.5年,平均(2.77±0.71)年。山东中医药大学附属医院医学伦理会已对此次研究进行批准(批准号sdzzy-dw-025),所有参与者均签署知情同意书。在年龄、性别以及病程方面3组患者之间差异不明显,一般资料有可比性,且无脱落病例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,确定其符合《功能性便秘的罗马Ⅲ标准》^[13]相关诊断标准,必须包括下列2个或2个以上的症状,①至少有25%的排便感到费力;②至少有25%的排便为块状便或硬便;③至少有25%的排便有排便不尽感;④至少有25%的排便有肛门直肠的阻塞感;⑤至少有25%的排便需要人工方法辅助(如指抠、盆底支持);⑥每周少于3次排便。

中医诊断标准,参照《中医内科病证诊断疗效标准》^[14]确定入组患者均为脾虚气弱型。诊断依据,①排便时间延长,2天以上1次,粪便干燥坚硬。②重者大便艰难,干燥如栗,可伴少腹胀急,神倦乏力,胃纳减退等症。脾虚气弱诊断标准,大便干结如栗,临厕无力努挣,挣则汗出气短,面色白,神疲气怯。舌淡,苔薄白,脉弱。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准,入组前近1个月未接受相关影响本次研究结果的治疗;患者年龄60岁及以上;患者无肠道器质性病变;对于本次研究内容,入组者均知情同意并签订知情同意书。

排除标准,曾接受腹部以及肛周手术治疗者;

伴有急慢性消化系统炎症或者肿瘤者;存在急慢性感染情况者;存在精神障碍或沟通障碍者;伴有严重原发性器官、系统疾病者;对于本次研究用药存在过敏反应者;合并有贫血情况者;存在自身免疫功能异常或甲状腺功能异常情况者。

1.4 治疗方法

1.4.1 粪菌移植组 接受粪菌移植治疗,具体如下^[15],首先进行合适供体的选择,在进行供者选择时应当满足以下几点要求,①年龄23~27岁的健康青年;②无肝炎病毒、艾滋病病毒、梅毒等多种病毒感染情况,且未与该类人群接触过;③供者体质量指数在18.5~23.9 kg·m⁻²;④近3个月内无非法用药或纹身史;⑤无慢性便秘、腹泻、肠道肿瘤以及肠道炎症情况;⑥近3个月无免疫抑制剂、抗生素使用史;⑦对其进行粪便以及血清学检查确定无异常情况。在确定供者后进行菌悬液制备,取供者清晨尾便200 g,将其放置于无菌密闭容器中,及时送往粪菌分离室进行粪菌分离。取粪便50 g,使用生理盐水(辰欣药业股份有限公司,国药准字H20113368)250 mL对其进行溶解,使用无菌玻璃棒进行搅拌,使其稀释成浆稠状,然后对悬液进行过筛,使其依次通过2,1,0.5,0.25 mm直径的无菌筛,对过滤后获得的菌液6 000 r·min⁻¹离心15 min,沉淀重悬,将其置于生理盐水后置于-80℃的冰箱中进行保存、待用。在进行粪菌移植前3 d,接受治疗患者应当停止使用促排便类药物,对其进行肠电图、肠镜检查,抽取血液样本进行血常规检查,并留取尾便5 g,在治疗前需让患者签署粪菌移植治疗的同意书,在接受治疗前为患者进行甲氧氯普胺(灵宝市豫西药业有限责任公司,国药准字H41021198)10 mg肌肉注射。为患者进行粪菌移植治疗,将提前制备好的菌液取出,并使用37℃的恒温进行水浴加热,解冻1~2 h,为患者进行粪菌移植,取左侧卧位,抬高头部,置入胃镜,直至降段十二指肠,将无菌注射管置入,使用注射器为患者进行粪菌150 mL注入,管直径为2 mm,每次注入50 mL,分3次注入。在完成粪菌注入后将患者移送回病房,期间给予患者活动、体位、饮食以及排便指导。

1.4.2 六味能消胶囊组 患者接受六味能消胶囊治疗,口服六味能消胶囊(西藏藏药集团股份有限公司,国药准字Z10980090),0.9 g/次,3次/d,每次餐后服用。

1.4.3 六味能消胶囊联合粪菌移植组 患者接受六味能消胶囊联合粪菌移植治疗,口服六味能消

囊,剂量以及使用时间与六味能消胶囊组患者一致,然后在次基础上联合使用粪菌移植治疗,菌液制备以及粪菌移植与粪菌移植组患者一致。

1.5 观察指标

1.5.1 评估3组患者肠电图改善情况 于治疗前后对患者进行肠电图检查,采用胃肠电图检查仪对患者乙状结肠、横结肠、升结肠以及降结肠4个部位进行检测,记录测定频率以及波幅,检查前患者需空腹时长6h以上,静息10min后进行检查,常规消毒对应部位皮肤,进行电极片连接,采用餐前肠电图模式进行检查,记录波形,完成检查后为患者食用面包50g,等待10min后为患者再次进行检查,每次记录时间均为10min。

1.5.2 检测3组患者血清胃肠激素水平 于治疗前后抽取患者空腹静脉血,对所取血液样本进行离心处理,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对患者P物质(SP,上海一研生物科技有限公司,批号EY2179),血管活性肠肽(VIP,上海邦景实业有限公司,批号BJ014297),胃动素(MTL,武汉默沙克生物科技有限公司,批号69-23298)水平进行检测,仪器采用Biobase-EL10C型酶标仪(济南欧莱博科学仪器有限公司)。采用硝酸还原酶法对患者一氧化氮(NO,赫澎生物科技有限公司,批号HPBIO-JC226)水平进行检测,仪器采用SK3003型半自动生化分析仪(深圳市盛信康科技有限公司)等。

1.5.3 评估3组患者肠道菌群分布情况 于治疗

前后对患者新鲜粪便进行收集,对所取样本进行稀释、滴种以及以及培养等处理,然后分离菌液,检测患者每克粪便中肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌数量。

1.5.4 评估3组患者症状改善情况 于治疗前后采用便秘患者生活质量量表(PAC-QOL),Bristol粪便性状评分量表(BSFS)以及Wexner便秘评分量表^[16]对患者症状改善情况进行评估,PAC-QOL包含条目28个,分值满分为112分,患者生活质量越高得分越低;BSFS满分为7分,粪便性状越软患者得分越高;Wexner便秘评分含项目8个,满分为32分,患者便秘越严重患者得分越高。

1.5.5 对3组患者治疗安全性进行分析 观察治疗期间不良反应发生情况,主要观察项目含皮疹、腹痛、腹胀等。

1.6 统计学分析 数据处理软件采用SPSS 20.0,组间比较,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, t 检验;计数资料以例(%)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 六味能消胶囊联合粪菌移植对胃肠电图结果的影响 与本组治疗前比较,3组患者横结肠、乙状结肠及降结肠胃肠电图频率、波幅均升高($P<0.05$),升结肠虽有升高,但差异无统计学意义。治疗后六味能消胶囊联合粪菌移植组横结肠、乙状结肠以及降结肠频率、波幅高于粪菌移植组、六味能消胶囊组患者($P<0.05$)。见表1。

表1 六味能消胶囊联合粪菌移植对胃肠电图的影响($\bar{x}\pm s, n=43$)

Table 1 Effect of Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria on gastrointestinal electrocardiogram($\bar{x}\pm s, n=43$)

组别	时间	升结肠		横结肠		降结肠		乙状结肠	
		频率 /次/mim	波幅 /UV	频率 /次/mim	波幅 /UV	频率 /次/mim	波幅 /UV	频率 /次/mim	波幅 /UV
粪菌移植	干预前	11.73±2.12	127±23	7.52±0.94	107±25	6.74±1.21	108±21	4.92±1.11	89±15
	干预后	11.91±1.31	129±16	10.13±2.11 ¹⁾	113±23 ¹⁾	9.81±1.51 ¹⁾	114±24 ¹⁾	8.93±1.12 ¹⁾	115±24 ¹⁾
六味能消胶囊	干预前	11.53±2.23	126±21	7.51±0.91	106±19	6.74±1.22	107±31	4.82±1.51	89±19
	干预后	11.82±1.13	128±25 ¹⁾	9.44±2.11 ¹⁾	115±25 ¹⁾	10.42±1.31 ¹⁾	116±21 ¹⁾	9.31±1.34 ¹⁾	114±23 ¹⁾
六味能消胶囊联合粪菌移植	干预前	11.72±2.31	127±24	7.53±0.92	108±21	6.71±1.23	108±25	4.82±1.31	90±21
	干预后	11.73±1.82	129±23	12.14±2.16 ^{1,2,3)}	139±32 ^{1,2,3)}	12.81±1.66 ^{1,2,3)}	139±26 ^{1,2,3)}	11.72±1.54 ^{1,2,3)}	131±27 ^{1,2,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与粪菌移植组治疗后比较²⁾ $P<0.05$;与六味能消胶囊组治疗后比较³⁾ $P<0.05$ (表2~4同)。

2.2 六味能消胶囊联合粪菌移植对患者血清胃肠激素水平的影响 与本组治疗前比较,3组患者SP, MTL水平升高,NO, VIP水平降低($P<0.05$),治疗后六味能消胶囊联合粪菌移植组SP, MTL高于粪菌移植组、六味能消胶囊组,NO, VIP低于粪菌移植

组、六味能消胶囊组($P<0.05$)。见表2。

2.3 六味能消胶囊联合粪菌移植对患者肠道菌群水平的影响 与本组治疗前比较,治疗后3组患者粪便中酵母菌、肠杆菌数量降低,双歧杆菌、乳酸杆菌数量升高($P<0.05$),治疗后六味能消胶囊联合粪

表 2 六味能消胶囊联合粪菌移植对患者血清胃肠激素水平的影响($\bar{x}\pm s, n=43$)

Table 2 Effect of Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria on serum gastrointestinal hormones($\bar{x}\pm s, n=43$)

组别	时间	SP/ng·L ⁻¹	MTL/ng·L ⁻¹	NO/mmol·L ⁻¹	VIP/ng·L ⁻¹
粪菌移植	干预前	28.43±4.24	132.42±32.52	132.43±23.63	24.24±3.15
	干预后	35.41±5.05 ¹⁾	178.84±34.62 ¹⁾	93.63±23.52 ¹⁾	16.35±2.27 ¹⁾
六味能消胶囊	干预前	28.35±4.35	131.42±23.63	131.53±22.64	24.62±3.53
	干预后	36.45±5.31 ¹⁾	186.43±23.63 ¹⁾	93.61±24.71 ¹⁾	16.35±2.74 ¹⁾
六味能消胶囊联合粪菌移植	干预前	28.42±3.73	130.62±23.63	132.53±25.25	24.67±3.61
	干预后	46.42±3.95 ^{1,2,3)}	225.24±34.16 ^{1,2,3)}	71.63±23.53 ^{1,2,3)}	11.87±3.23 ^{1,2,3)}

菌移植组双歧杆菌、乳酸杆菌数量均高于粪菌移植组、六味能消胶囊组,酵母菌、肠杆菌数量均低于粪菌移植组、六味能消胶囊组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 六味能消胶囊联合粪菌移植对患者症状改善评分的影响 与本组治疗前比较,治疗后 3 组患者

Wexner, PAC-QOL 评分降低, BSFS 评分升高 ($P<0.05$), 治疗后与粪菌移植组、六味能消胶囊组比较, 六味能消胶囊联合粪菌移植组 BSFS 评分升高, Wexner, PAC-QOL 评分降低 ($P<0.05$)。见表 4。

表 3 六味能消胶囊联合粪菌移植对患者肠道菌群水平的影响($\bar{x}\pm s, n=43$)

Table 3 Effect of Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria on patients' intestinal flora level($\bar{x}\pm s, n=43$)

logN·g⁻¹

组别	时间	酵母菌	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌
粪菌移植	干预前	7.14±0.32	7.15±0.46	5.21±0.12	9.92±0.19
	干预后	5.34±0.14 ¹⁾	8.31±0.25 ¹⁾	6.28±0.15 ¹⁾	8.89±0.22 ¹⁾
六味能消胶囊	干预前	7.12±0.23	7.12±0.21	5.21±0.19	9.91±0.24
	干预后	5.36±0.16 ¹⁾	8.33±0.21 ¹⁾	6.26±0.21 ¹⁾	8.88±0.25 ¹⁾
六味能消胶囊联合粪菌移植	干预前	7.13±0.31	7.16±0.44	5.22±0.11	9.91±0.17
	干预后	4.21±0.20 ^{1,2,3)}	9.38±0.21 ^{1,2,3)}	7.17±0.22 ^{1,2,3)}	8.02±0.31 ^{1,2,3)}

表 4 六味能消胶囊联合粪菌移植对患者症状改善评分的影响($\bar{x}\pm s, n=43$)

Table 4 Effect of Liuwei Nengxiao capsule combined with fecal bacteria on patients' symptom improvement($\bar{x}\pm s, n=43$)

分

组别	时间	Wexner	BSFS	PAC-QOL
粪菌移植	干预前	14.52±1.43	2.31±0.31	56.56±2.15
	干预后	8.46±1.17 ¹⁾	3.83±0.23 ¹⁾	31.65±2.13 ¹⁾
六味能消胶囊	干预前	14.41±1.64	2.32±0.36	56.53±3.94
	干预后	8.52±1.14 ¹⁾	3.82±0.17 ¹⁾	31.85±2.17 ¹⁾
六味能消胶囊联合粪菌移植	干预前	14.45±1.25	2.33±0.42	56.62±2.14
	干预后	5.82±0.73 ^{1,2,3)}	4.87±0.13 ^{1,2,3)}	18.63±2.33 ^{1,2,3)}

2.5 安全性评价 本次研究 3 组患者治疗期间均未出现严重不良发生, 其中粪菌移植组患者出现轻微腹痛 3 例, 未作干预, 患者症状自行消失, 六味能消胶囊组无不良反应发生, 六味能消胶囊联合粪菌移植组患者出现腹胀 1 例, 在叮嘱患者注意休息后, 症状自行消失。

3 讨论

慢性功能性便秘是目前临床比较常见的一种疾病类型, 在老年群体中比较多发, 排便困难为该疾病的主要临床表现, 随疾病发展, 患者可能会出

现肠黑便病、痔疮等疾病, 甚至会增加患者心脑血管疾病的患病风险。目前临床对于慢性功能性便秘的发病机制还不明确, 多数学者认为精神状态、环境、肠道菌群平衡以及饮食结构等均有可能导致患者发病^[17]。对于该疾病主要是采用药物治疗, 其中生物反馈剂、促胃肠道蠕动药、泻剂以及微生态制剂等属于临床常用药物类型, 从而有效促进患者排便, 但是随患者药物使用时间延长, 其自主排便能力受到明显影响, 甚至会损伤患者肠道黏膜, 增加患者疾病痛苦。肠道菌群失调与慢性功能性便

秘的发生有着密切联系^[18]。在人类肠道中存在多种菌群,从而使肠道微生态环境平衡得以维持,但是在该动态平衡遭受破坏时,患者则会出现胃肠道功能失调情况,从而导致便秘情况的发生。粪菌移植是指在对功能菌群进行处理后,将其移植到患者肠道中,从而促进患者肠道菌群平衡的恢复,改善肠道功能。曾有学者对于顽固性功能便秘患者采用粪菌移植治疗,其治愈率为37.1%,改善率可达77.1%,且在研究中指出,治疗后患者PAC-QOL评分明显降低^[19]。也有学者在研究中指出,对于老年严重功能性便秘以及老年慢性功能性便秘患者,采用乳果糖联合粪菌移植治疗具有非常好的临床效果^[20]。因此,已有越来越多的学者将六味能消胶囊、粪菌移植等治疗方法应用于功能性便秘的治疗中来,以改善患者肠道微生物的角度,对便秘患者进行干预,从而达到治疗慢性功能性便秘的目的。

六味能消胶囊属于中药制剂,由干姜、大黄、诃子、碱花、藏木香以及寒水石配伍而成,在六味能消胶囊丸基础上发展而来,由藏族医次旺巴·直贡发明。该方中大黄泻热通便,活血祛瘀,而诃子涩肠止泻,理气解痉,与大黄配伍,一泻一收;干姜温中散寒,止痛消胀,和胃反佐;藏木香健脾和胃,疏肝理气,调中止痛;碱花消食化痰,驱虫通便;寒水石清利胃肠积热,诸药相配,有泻有收,寒温并用,调和酸碱,标本兼治,共奏宽中理气、健脾和胃、润肠通便、逐瘀通络之功效。

现代药理研究表明六味能消胶囊具有降脂、通便、抗胃溃疡、抗脂质氧化等功效^[21]。有研究指出,六味能消胶囊可使正常动物肠墨汁推进率提高,使失水性便秘以及地芬诺酯模型小鼠排便质量以及排便粒数增加,缩短首粒黑便时间,认为该药物具有润肠通便的功效^[22]。大黄为六味能消胶囊中的君药,蒽醌类为其主要成分,可有效促进肠蠕动,其游离状态时可发挥胆碱样作用,使肠平滑肌上的M受体兴奋,从而促进肠蠕动,对于小肠细胞膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶可以起到抑制作用,使 Na^+ 的转运量降低,增加肠腔内容积以及肠腔内渗透压,对肠壁平滑肌细胞产生刺激,使肠蠕动加快;结合状态主要是以番泻苷形态存在,由大肠中的细菌酶水解成苷元,对于肠黏膜内以及肠壁肌层的神经丛苷元可以起到刺激作用,进而加快肠蠕动,促进便秘患者排便^[23]。大便次数减少属于功能性便秘的主要临床表现,且伴有粪便干结、排便困难情况,属于临床常见消化系统疾病。曾有学者在研究中指出,对于

小儿顽固性功能便秘患儿采用六味能消胶囊治疗,其有效率可高达95%,且在治疗期间患儿未出现不良反应情况^[24]。也有学者在研究中指出,对于老年功能性便秘患者采用六味能消胶囊治疗,可改变患者大便性状、增加排便次数,使胃肠传输时间加快,具有较好的用药耐受性^[25]。

本研究显示,①有效改善患者菌群环境,联合用药组患者治疗后双歧杆菌以及酵母菌数量明显升高,而乳酸杆菌、肠杆菌数量明显降低,且改善情况优于单独方案治疗患者;②有效改善患者胃肠激素水平,联合治疗组患者SP,MTL水平明显升高,NO,VIP水平明显降低,且改善情况优于单独治疗患者;③有效促进患者肠电恢复,联合治疗组患者肠电恢复情况更为理想;④有效改善患者临床症状,联合治疗组患者症状改善情况优于单独治疗患者。提示粪菌移植联合六味能消胶囊治疗可使脾气虚弱型慢性功能性便秘患者便秘程度、粪便性状以及生活质量改善。

有研究发现,与健康人比较,在肠道菌群数量、组成方面功能性便秘患者存在异常情况,主要表现为肠杆菌、拟杆菌增多,乳酸杆菌、双歧杆菌降低情况^[26]。粪菌移植是指通过对健康人群胃肠道内细菌进行处理后,然后将其移植至患者肠道内,从而增加患者肠道内益生菌占比,调节肠道菌群平衡,促进细菌分解产物的产生,进而提高其促进肠道蠕动的功能,改善便秘症状^[27]。而且在进行肠道移植后,患者肠道内有益菌数量增加,从而对患者SP,MTL,NO及VIP胃肠激素水平起到改善作用,对胃肠道平滑肌运动起到促进作用,降低便秘情况的发生。六味能消胶囊可以有效促进功能性便秘患者肠胃蠕动,具有润肠通便、宽中理气的功效,对于改善患者胃动力有着非常积极的作用^[28]。粪菌移植与六味能消胶囊联合治疗脾气虚弱型慢性功能性便秘时,2种药物作用可以起到协同效果,从而有效调节患者肠道微生态环境,增加肠道内有益菌数量,促进肠道蠕动,从而达到改善患者临床症状表现,提高患者生活质量的目的。

综上所述,采用粪菌移植联合六味能消胶囊治疗老年慢性功能性便秘可以有效促进患者肠电功能恢复,改善肠道菌群平衡,降低肠道氧化应激反应,促进患者症状消失,可以在临床中进一步推广应用。目前以六味能消胶囊联合粪菌移植治疗脾气虚弱型慢性功能性便秘的机制研究尚属空白,因此尚需展开进一步动物实验方面相关研究,同时

建立完善的随访机制,观察患者长期疗效,以更精确地探讨粪菌移植联合六味能消胶囊对脾气虚弱型慢性功能性便秘治疗的临床价值。

[参考文献]

[1] 张双喜,张相安,安永康. 济川煎对老年慢性功能性便秘患者胃肠功能、血清肠神经递质及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 169-174.

[2] HUANG L, YAN X, HAO L I, et al. Effect of synbiotics on the intestinal microbiota in patients with chronic functional constipation [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 26(4): 228-234.

[3] SHIN J E, PARK K S, NAM K. Chronic Functional Constipation [J]. *World J Gastroentero*, 2019, 73(2): 92-98.

[4] HUANG L S, KONG C, GAO R Y, et al. Analysis of fecal microbiota in patients with functional constipation undergoing treatment with synbiotics [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(3): 555-563.

[5] 李士军,吴建国,彭志洋,等. 粪菌移植治疗慢性功能性便秘的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(1): 100-103.

[6] 张华,李溥,贺银菊,等. 七味清肠胶囊对慢性功能性便秘模型大鼠症状以及血清和结肠组织中VIP、SP、MOT、CGRP含量的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(16): 2170-2174.

[7] JADREŠIN O, SILA S, TRIVIC I, et al. Lack of benefit of lactobacillus reuteri DSM 17938 as an addition to the treatment of functional constipation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(6): 763-766.

[8] 张玉梅,刘渝册. 六味能消胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 339-341.

[9] 许建峰,林瑞珠,张彦明,等. 中药金汁和粪菌移植液的菌群结构特征[J]. 中国微生物学杂志, 2019, 31(11): 1241-1245, 1254.

[10] 时小红,杨云生. 中国粪豆类药物及其临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3417-3420.

[11] MULLISH B H, MCDONALD J A K, THURSZ M R, et al. Antibiotic-associated disruption of microbiota composition and function in cirrhosis is restored by fecal transplant [J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1205-1205.

[12] 桑文涛,余芙蓉,曾南,等. 六味能消胶囊药理作用与临床应用的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2173-2177.

[13] 张丹,夏志伟. 功能性便秘的罗马Ⅲ标准[J]. 中国医刊, 2008, 43(12): 63-64.

[14] 国家中医药管理局医政司. 中医内科病证诊断疗效标准[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1988: 18-19.

[15] 杜三军,高会斌,李多,等. 粪菌移植联合果糖对老年慢性功能性便秘的治疗效果[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(17): 2731-2736.

[16] 周晋,张锋,张芯,等. 蜜煎导栓干预气虚津亏型慢性功能性便秘疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(25): 2751-2753.

[17] 贡钰霞,王浩,谷云飞. 基于运脾理论探讨慢性功能性便秘的证治特点[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 567-569.

[18] TÖRNBLÖM H, GOOSEY R, WISEMAN G, et al. Understanding symptom burden and attitudes to irritable bowel syndrome with diarrhoea: results from patient and healthcare professional surveys [J]. *United Eur Gastroent*, 2018, 6(9): 1417-1427.

[19] 窦菲菲,栾永,孟华. 粪菌移植在肠道疾病临床应用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(18): 105-109.

[20] 周江伟,翁雪健,郑恩典,等. 粪菌移植方法学及其治疗肠易激综合征的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1528-1531.

[21] 裴贵珍,郭鑫,张雪峰,等. HPLC法同时测定六味能消胶囊中木香炔内酯、去氢木香炔内酯、大黄素、大黄酚的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 241-245.

[22] 曾锐,高宇明. 藏药六味能消胶囊润肠通便作用的实验研究[J]. 西南大学学报:自然科学版, 2009, 31(3): 104-107.

[23] YE C P, WANG W Q, ZHAO M M, et al. Comparative study of antiulcerogenic and anti-liver injury effects of different fraction from Tibetan medicine Brag-zhun [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*, 2017, 26: 39-41.

[24] 郭婉薇,贾林,许鸣,等. 六味能消胶囊联合西药治疗便秘型肠易激综合征的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(9): 1058-1061.

[25] 张玉梅,刘渝册. 六味能消胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 339-341.

[26] CHEN Q, JIANG J. Relationship between functional constipation and brain-gut-microbiota axis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 2012: 1345-1347.

[27] LUAN Y, MAO D, GUO A, et al. The effect of *Codonopsis bulleyana* Forest ex Diels on chronically constipated mice [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(2): 402-412.

[28] CROTEAU R, BARKIN J S. Safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(10): 1616.

[责任编辑 张丰丰]